

ИНФОРМАЦИЯ УП «ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗ И ИСПЫТАНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СТИМУЛЯТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА

Изменения рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с ХПН

Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) была распространена информация относительно внесения очередных изменений в рекомендации по назначению и режиму дозирования стимуляторов эритропоэза у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Изменения направлены на ужесточение режима дозирования у данной категории пациентов, на повышение безопасности терапии и обеспечение применения стимуляторов

эритропоэза при положительном соотношении «польза-риск». Данный пересмотр связан с дополнительными данными, полученными в ходе контролируемых клинических исследований с участием пациентов с ХПН (таблица 1) и продемонстрировавшими больший риск смерти, серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и инсультов при назначении стимуляторов эритропоэза с целью достижения уровня гемоглобина выше 110 г/л.

На сегодняшний день нет данных клинических испытаний, которые бы определяли целевой уровень гемоглобина и режим дозирования стимуляторов эритропо-

Таблица 1 – Данные клинических исследований

	Исследования по достижению нормального гематокрита	Исследования по коррекции уровня Hb и исходов при ХПН	Исследования по снижению сердечно-сосудистых осложнений
Время проведения	с 1993 по 1996	с 2003 по 2006	с 2004 по 2009
Исследуемая популяция	Пациенты с ХПН на гемодиализе и с сопутствующей СН или заболеваниями коронарных сосудов, гематокрит $30 \pm 3\%$ на эпоэтин альфа	Пациенты с ХПН не на гемодиализе с уровнем гемоглобина < 110 г/л, не получавшие ранее эпоэтин альфа	Пациенты с ХПН, сахарным диабетом II типа не на гемодиализе с уровнем гемоглобина < 110 г/л
Целевые значения Hb: верхнее значение по сравнению с нижним значением (г/л)	140 по сравнению с 100	135 по сравнению с 113	130 по сравнению с ≥ 90
Среднее (Q1, Q3) достигнутое значение Hb (г/л)	126 (116, 133) по сравнению с 103 (100, 107)	130 (122, 134) по сравнению с 114 (111, 116)	125 (120, 128) по сравнению с 106 (99, 113)
Первичные конечные точки	Общая смертность и нелетальный инфаркт миокарда	Общая смертность, инфаркт миокарда, госпитализация по СН, инсульт	Общая смертность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, СН, инсульт
Отношение шансов или относительный риск (95% ДИ)	1,28 (1,06 – 1,56)	1,34 (1,03 – 1,74)	1,05 (0,94 – 2,68)
Нежелательные исходы для группы высокого риска	Общая смертность	Общая смертность	Общая смертность
Отношение шансов или относительный риск (95% ДИ)	1,27 (1,04 – 1,54)	1,48 (0,97 – 2,27)	1,92 (1,38 – 2,68)

эза, не сопровождающийся повышением вышеуказанных рисков, обусловленных последствиями тромбоэмболических осложнений. Действующие в данный момент рекомендации по режиму дозирования стимуляторов эритропоэза устанавливали целевые значения уровня гемоглобина на уровне 110 – 120 г/л. Данная концепция целевых значений с учетом новых сведений по безопасности пересмотрена и исключается из инструкций по медицинскому применению. Ряд разделов инструкции по медицинскому применению пересматривается и дополняется следующими рекомендациями для медицинских специалистов:

- Применение стимуляторов эритропоэза при уровне гемоглобина у пациента выше 110 г/л сопряжено с повышением риска серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, смерти) и не имеет доказанного дополнительного терапевтического преимущества.

- На сегодняшний день отсутствуют клинические испытания, которые бы определяли целевой уровень гемоглобина и режим дозирования стимуляторов эритропоэза, не сопровождающийся повышением вышеуказанных рисков.

- При проведении терапии стимуляторами эритропоэза должна назначаться минимальная доза, позволяющая снизить необходимость переливания крови.

- Для пациентов с ХПН, не находящихся на гемодиализе:

- целесообразность назначения стимуляторов эритропоэза оценивается только при уровне гемоглобина менее 100 г/л, при этом принимается во внимание следующее обоснование терапевтической пользы:

- скорость падения уровня гемоглобина свидетельствует о вероятной необходимости переливания крови;

- снижение необходимости в переливании крови и сопряженных с переливанием осложнений является целью терапии стимуляторами эритропоэза.

Если уровень гемоглобина превышает 100 г/л, следует снизить дозу стимулятора эритропоэза или прервать его назначение и далее назначать минимальную дозу, достаточную для снижения необходимости переливания крови.

- Для пациентов с ХПН, не находящихся на гемодиализе:

- терапия стимуляторами эритропоэза может быть начата только при уровне гемоглобина менее 100 г/л.

Если уровень гемоглобина достигает либо превышает 110 г/л, следует снизить дозу либо отменить стимулятор эритропоэза.

- В начале проведения терапии стимуляторами эритропоэза требуется, как минимум еженедельный контроль уровня гемоглобина с последующим снижением частоты контроля до, как минимум, ежемесячного.

- Для пациентов, не отвечающих адекватно на терапию стимуляторами эритропоэза в возрастающих дозах на протяжении 12 недель, маловероятным является улучшение терапевтического ответа при дальнейшем повышении дозы с имеющимся при этом повышенном риске развития осложнений.

Медицинским специалистам при назначении пациентам с ХПН терапии стимуляторами эритропоэза необходимо соотносить ожидаемую терапевтическую пользу (снижение потребности в переливании крови) и возможный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а также проинформировать пациента относительно современного понимания рисков и пользы данной терапии. В случае, если ожидаемая терапевтическая польза по оценке специалиста превышает риск, требуется индивидуальный подход к определению режима дозирования с назначением минимально возможной дозы стимулятора эритропоэза, позволяющей снизить необходимость переливания крови, а также последующий постоянный мониторинг и корректировка либо отмена терапии при достижении установленного обновленными рекомендациями более низкого целевого значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA Safety Alert for Human Medical Product. Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in Chronic Kidney Disease: Drug Safety Communication – Modified Dosing Recommendations. – 06/24/2011.
2. FDA Drug Safety Communication: Modified dosing recommendations to improve safe use of Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease. – 06/24/2011.

КЛОПИДОГРЕЛЬ И БЛОКАТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Клинически значимое взаимодействие и новые рекомендации по одновременному назначению

Клопидогрель представляет собой пролекарство, которое подвергается метаболическому превращению с участием ряда изоферментов печени (CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9), однако ключевую роль в образовании биологически активного метаболита, оказывающего антиагрегантное действие, играет CYP2C19. Исходя из данной фармакокинетической особенности любое изменение активности CYP2C19 может приводить к изменению образования активного метаболита и, следовательно, снижению терапевтического эффекта. Подтверждение данной закономерности было получено как в ходе фармакогенетических исследований, продемонстрировавших клинически значимое снижение терапевтической эффективности у пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C19, так и в ходе изучения результатов возможного взаимодействия при одновременном назначении клопидогреля с лекарственными средствами, ингибирующими активность данного изофермента.

Проблема возможного снижения терапевтической эффективности клопидогреля при его одновременном назначении с блокаторами протонной помпы (БПП) с целью профилактики изъязвления желудочно-кишечного тракта обсуждается начиная с 2008 года. Клопидогрель и БПП метаболизируются с участием CYP2C19, при этом БПП способны нарушать метаболическое превращение клопидогреля при конкурентном связывании с изоферментом. Способность БПП нарушать метаболизм клопидогреля данным изоферментом различна по степени выраженности у разных ЛС данной группы. Наиболее сильным ингибирующим действием обладают омепразол, эзомепразол, лансопразол, наименьшим – пантопразол. Рабепразол метаболизируется до тиоэфира без участия ферментных систем, однако, сам тиоэфир способен проявлять ингибирующие свойства в отношении в том числе и CYP2C19.

Были проведены различные по дизайну исследования, направленные на оценку клинической значимости взаимодействия

клопидогреля и БПП. Большая часть данных испытаний продемонстрировала клинически значимое влияние омепразола на образование активного метаболита клопидогреля, терапевтический эффект и клинические исходы. По состоянию на 2009 год были внесены изменения в рекомендации по медицинскому применению, согласно которым применение комбинации клопидогреля и БПП не являлось желательным ввиду возможной реакции взаимодействия и снижения терапевтической эффективности клопидогреля. На тот момент времени подтвержденные данные относительно возможных внутригрупповых различий ингибирующей способности БПП отсутствовали. С учетом новых дополнительно полученных данных на сегодняшний день рекомендации по данному взаимодействию изменяются. Регуляторными органами Канады предложены нижеследующие изменения по рекомендациям к одновременному назначению клопидогреля и блокаторов протонной помпы.

С целью предотвращения снижения терапевтической эффективности клопидогреля при одновременном назначении с блокаторами протонной помпы раздел «Особые указания и предостережения» и раздел «Взаимодействия с лекарственными средствами» должны быть дополнены следующей информацией и рекомендациями:

Клопидогрель представляет собой пролекарство, которое подвергается метаболическому превращению с участием ряда изоферментов печени, при этом ключевую роль в образовании биологически активного метаболита, оказывающего антиагрегантное действие, играет CYP2C19. Одновременное назначение лекарственных средств, ингибирующих активность CYP2C19, может приводить к изменению образования активного метаболита и, следовательно, снижению терапевтического эффекта. Клопидогрель и блокаторы протонной помпы метаболизируются с участием CYP2C19, при этом блокаторы протонной помпы способны нарушать метаболическое превращение клопидогреля при конкурентном связывании с изоферментом. Прием клопидогреля и блокаторов протонной помпы в разное время суток не влияет на развитие реакции взаимодействия.

- Следует исключать одновременное

назначение клопидогреля с блокаторами протонной помпы, для которых имеются данные в отношении их способности ослаблять терапевтическую эффективность клопидогреля. Омепразол является одним из таких лекарственных средств.

Если пациенту необходимо принимать блокаторы протонной помпы на фоне приема клопидогреля, следует назначать те из ЛС данной группы, которые обладают наименее выраженной способностью к взаимодействию. Пантопризол является одним из таких лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Health Canada. Plavix (blood thinner): New recommendations for use with PPIs. 2011-125.-22/09/2011.
2. FDA Drug Safety. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole.-11/17/2009.
3. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180:713-718.
4. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009;301:937-944.
5. Sibbing D., Morath T., Stegherr J., et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thrombosis and Haemostasis 2009;101:714-9.
6. NSW Therapeutic Advisory Group. Clopidogrel – Proton Pump Inhibitor Drug Interaction Discussion paper. February 2010.

ЗОЛЕНДРОНОВАЯ КИСЛОТА

Противопоказание по применению у пациентов с нарушениями функции почек

Нефротоксические реакции являются известными для золендроновой кислоты, первые изменения в инструкцию по медицинскому применению в части мер минимизации риска развития нефротоксических реакций вносились в 2009 году по факту выявления 5 случаев смерти в результате развития острой почечной недостаточности после инфузии лекарственного средства Акласта. В действующих на

сегодняшний день рекомендациях по медицинскому применению предусмотрен не только мониторинг функции почек в ходе лечения, но и ряд мероприятий, направленных на минимизацию риска проявления нефротоксических реакций путем модификации режима дозирования с учетом базисного функционального состояния почек, обеспечения адекватной гидратации, контроля одновременно назначаемой терапии в отношении наличия синергизма по нефротоксическому действию, отмену ЛС при выявлении начинающегося снижения функции почек. Степень и риск проявления нефротоксичности также зависит от дозы и скорости введения ЛС. Развитие острой и хронической почечной недостаточности, как правило, связано с острым тубулярным некрозом, при котором микроскопически определяется утрата тубулярными клетками щеточной каемки. По мнению многих авторов, повреждающее действие бисфосфонатов на тубулярные клетки связано с аналогичным, как и на остеокласты, типом воздействия бисфосфоната: утрата щеточной (гофрированной) каемки остеокластами при воздействии на них бисфосфонатов. Кроме того, бисфосфонаты способны нарушать АТФ-зависимый путь метаболических превращений тубулярных клеток с нарушением их клеточной структуры. Факторами риска развития почечной недостаточности являются имеющиеся умеренные и выраженные нарушения функции почек; сопутствующее применение лекарственных средств с нефротоксическими свойствами, а также одновременное назначение диуретиков; выраженная дегидратация; возраст пациента (риск выше у пациентов более старшего возраста).

Очередной анализ данных по пострегистрационному мониторингу безопасности, проведенный Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США, показал, что данные меры не могут считаться достаточными, поскольку были выявлены 11 дополнительных случаев развития фатальной острой почечной недостаточности и 9 случаев поражения почек, потребовавших проведения диализа после инфузии Акласты. Данные, которыми располагают регуляторные органы на сегодняшний день, свидетельствуют о том, что у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек и в случае клиренса креатинина менее 35 мл/мин

риск развития тяжелых нарушений функции почек при применении инъекционной формы золедроновой кислоты в дозе 5 мг превышает ожидаемую терапевтическую пользу. На территории Республики Беларусь на сегодняшний день зарегистрировано только одно лекарственное средство, содержащее золедроновую кислоту в дозе 5 мг – АКЛАСТА, раствор для инфузий 5мг/100мл во флаконах 100мл, Novartis Pharma AG, Швейцария.

С учетом новых данных в инструкцию по применению вносятся следующие изменения:

Раздел «ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ» дополняется категорией пациентов, у которых клиренс креатинина менее 35 мл/мин или пациентов, имеющих признаки острого нарушения функции почек.

Рекомендации по применению дополняются указанием об обязательном контроле состояния пациента до назначения золедроновой кислоты с целью выявления пациентов с острой или хронической формой нарушения функции почек, состояния дегидратации, а также учета возраста пациента. Пациенты с имеющимися нарушениями функции почек имеют наибольший риск развития почечной недостаточности.

В рекомендациях делается указание на возрастание риска развития острой почечной недостаточности при наличии у пациента вторичной дегидратации и нарушении функции почек как следствия лихорадки, сепсиса, приема диуретиков, потери жидкости через желудочно-кишечный тракт и иных состояний. Риск развития почечной недостаточности на фоне имеющихся нарушений функции почек у пациентов по-

вышается с возрастом.

Контроль клиренса креатинина должен проводиться перед каждой очередной дозой Акласты, промежуточный мониторинг клиренса креатинина рекомендуется для пациентов, имеющих факторы риска развития нарушений функции почек. Клиренс креатинина должен рассчитываться с учетом веса пациента по формуле Кокрофта-Гаулта.

Для инъекционной формы золедроновой кислоты в дозе 4 мг на сегодняшний день данные изменения не вносятся.

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA Drug Safety Communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid). – 09/01/2011.
2. Tanvetyanon T. et al. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology*.2006; 17:897-907.

**Материал подготовила С. Б. Сеткина,
Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория**

Адрес для корреспонденции:

220037, Республика Беларусь
г. Минск, пер. Товарищеский, 2а,
УП «Центр экспертиз и испытаний
в здравоохранении»,
тел. + 17 299 53 58,
rcpl@rceth.by.
Сеткина С.Б.

Поступила 26.10.2011 г.